

Avis de la Commission

11 septembre 2002

Dispositif : SYNVISC[®], solution d’acide hyaluronique réticulé pour injections intra-articulaires

Conditionnement : seringue pré-remplie de 2,25 ml, luer lock
boîte de 3 seringues

Fabricant : GENZYME BIOSURGERY (USA)

Demandeur : BOEHRINGER INGELHEIM (France)

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale
--

Secrétariat de la Commission : AFSSaPS – Unité des Dispositifs Médicaux

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Classe III, notification par Medical Device Certification (0483).

■ Description

Solution stérile, apyrogène, d'acide hyaluronique réticulé de poids moléculaire 6 millions de daltons. Concentration de 8 mg/ml en solution tampon physiologique.

■ Fonctions assurées

Fonctions de viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- gonarthrose.

■ Modalités d'utilisation

Injection intra-articulaire dans les règles d'asepsie.

L'utilisation d'ammonium quaternaire, pour la désinfection cutanée ou pour la stérilisation des aiguilles, est interdite, du fait du risque de précipitation de l'acide hyaluronique dans la solution.

L'injection intra-articulaire doit être effectuée après élimination, le cas échéant, d'un épanchement articulaire du genou. De plus, les poussées inflammatoires sévères associées de l'articulation du genou doivent être traitées avant l'injection intra-articulaire de la solution.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : douleur, craquements, raideur. L'arthrose peut conduire à une gêne fonctionnelle et à des déformations.

L'arthrose est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et est susceptible d'entraîner un handicap.

2 Rapport performances/risques

Performances

De nouvelles études sont présentées dans le dossier pour étayer la demande de renouvellement d'inscription.

Toutes les autres études figurant dans le dossier avaient déjà été présentées lors de l'inscription de SYNVIS[®] par la Commission Consultative des Prestations Sanitaires et ne sont pas citées.

Etude de cohorte (WULWIK 2001)¹

Méthodologie : étude de cohorte prospective monocentrique, niveau de preuve 3²

Objectif : évaluation de l'efficacité et de la tolérance à court et long terme (suivi moyen de 15 mois) d'un traitement par SYNVIS[®]

Nombre de patients analysés : 81 patients dont 15 avec chondrocalcinose associée (sous-groupe CCA) et 39 avec indication de prothèse avant le traitement (sous-groupe IP)

Indication : gonarthrose sévère

Protocole de traitement : une cure de 3 injections à une semaine d'intervalle de SYNVIS[®] suivie, pour 15% des patients, d'une seconde cure après en moyenne 11 mois

Critères de jugement :

- à court terme : amélioration clinique (échelle de Likert) et tolérance, évaluées par un rhumatologue
- à long terme : satisfaction globale du patient, utilisation de médicaments concomitants et tolérance, renseignés sur un questionnaire par le patient

¹ Wulwik A. et al. Annals of the Rheumatic Diseases 2001 ; 60 (sup .1) : 226

² NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE DE LA LITTÉRATURE ET FORCE DES RECOMMANDATIONS* (adapté du score de Sackett)

<u>Niveau de preuve scientifique de la littérature</u>	Force des recommandations
<u>Niveau 1</u> - Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) - Méta-analyse	GRADE A
<u>Niveau 2</u> - Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)	GRADE B
<u>Niveau 3</u> - Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte <u>Niveau 4</u> - Essais comparatifs avec série historique <u>Niveau 5</u> - Série de cas	GRADE C

*Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57). ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

Résultats :

- à court terme: amélioration clinique jugée satisfaisante pour 76% des patients (71% dans le sous-groupe CCA et 70% dans le sous-groupe IP) et événements indésirables locaux (douleur, gonflement) pour 15% des patients après la première cure et 21% après la seconde
- à long terme (suivi moyen de 15 mois) : traitement globalement satisfaisant pour 63% des patients ; diminution de la prise d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) déclarée pour 47% des patients ; tolérance jugée bonne pour 90% des patients et recours à la chirurgie prothétique au cours du suivi pour 7 patients du groupe IP (sur 39)

Etude rétrospective (CONROZIER 2001)³

Méthodologie : étude rétrospective multicentrique, niveau de preuve 5²

Objectif : détermination des facteurs prédictifs de l'efficacité à long terme de SYNVIS[®]

Nombre de patients analysés : 120 patients (134 genoux)

Indication : gonarthrose

Protocole de traitement : une cure de 3 injections à une semaine d'intervalle de SYNVIS[®]

Critères de jugement :

- efficacité, tolérance et satisfaction globale renseignées par le patient sous forme de questionnaire
- données radiologiques, existence d'un épanchement, voie d'injection et événement indésirables

Résultats :

- à 7 mois, satisfaction globale pour 78% des patients et à 14 mois pour 48% ; tolérance jugée bonne ou excellente dans 96% des cas
- Facteurs associés à une meilleure efficacité:
 - présence d'un épanchement modéré du liquide synovial
 - injection latéro-rotulienne
 - pincement fémoro-tibial uni compartimental
 - calcinose radiologique du ménisque
 - stade IV de Kellgren et Lawrence

Etude rétrospective (WADDELL 2001)⁴

Méthodologie : étude rétrospective, niveau de preuve 5²

Objectif : évaluation de l'efficacité du traitement par SYNVIS[®] après une seconde cure et comparaison de la tolérance après la première et la seconde cure.

Nombre de patients analysés : 791 patients (1130 genoux) pour la première cure et 137 (194 genoux) pour la seconde

Indication : gonarthrose évoluée

Protocole de traitement : une cure de 3 injections à une semaine d'intervalle SYNVIS[®], suivie éventuellement d'une seconde cure

Critères de jugement :

- tolérance : événements indésirables locaux,
- efficacité de la seconde cure : échelle de Likert renseignée par le patient

Résultats :

- taux d'événements indésirables locaux : 8.5% par injection après la seconde cure contre 1% après la première
- amélioration à l'issue de la seconde cure notée pour 67% des patients à 3 mois, 54% à 6 mois et 29% à un an

³ Conrozier T. et al. Revue de rhumatisme 2001 ; 68 (10-11) : 1005

⁴ Waddell D. et al. Arthritis and Rheumatism 2001 ; 44 (9) : S 48

Méthodologie : étude multicentrique, comparative, randomisée, en ouvert sur 9 mois, niveau de preuve 2²

Objectif : évaluation du bénéfice clinique, de la tolérance et comparaison des coûts d'un traitement SYNVISCO[®] versus les traitements usuels

Nombre de patients analysés : 506 patients, 253 dans le groupe traité par SYNVISCO[®] et 253 dans celui des traitements usuels

Indication : gonarthrose symptomatique

Protocole de traitement :

- groupe traité par SYNVISCO[®] : cure de 3 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle
- groupe bénéficiant de un ou plusieurs traitement(s) usuel(s) parmi : antalgiques, AINS, corticoïdes injectables, traitements d'action lente, physiothérapie, hydrothérapie...

Critères de jugements :

- efficacité : indice de Lequesne, score total de WOMAC, douleur au mouvement
- tolérance : évaluation de la tolérance globale par le médecin et le patient
- rapport coût / efficacité : coût spécifique de la gonarthrose / aire sous la courbe de l'indice de Lequesne

Résultats :

- efficacité : amélioration significativement plus importante sur les trois critères de jugement (Lequesne, WOMAC, douleur au mouvement) pour les patients traités par SYNVISCO[®] par rapport à ceux bénéficiant des traitements usuels
- tolérance : 11.8% d'événements indésirables transitoires (douleur, gonflement) après les injections de SYNVISCO[®], taux d'effets indésirables gastro-intestinaux significativement plus faible dans le groupe traité par SYNVISCO[®] par rapport à celui bénéficiant des traitements usuels
- amélioration de -2 points sur l'indice de Lequesne (différence statistiquement significative entre les deux groupes $p < 0.0001$), sans surcoût pour la sécurité sociale dans le groupe traité par SYNVISCO[®]

Cette étude a été examinée par le groupe d'expertise médico-économique.

Le groupe souligne que l'étude est construite sur la base d'un essai pragmatique, ce qui permet une appréciation de l'intérêt médico-économique du traitement par SYNVISCO[®] en pratique courante, qu'elle est de très bonne qualité et conduit à des résultats robustes.

Risques

D'après les études fournies, les effets indésirables consistent essentiellement en des douleurs ou des gonflements au point d'injection et augmentent après une seconde cure. Les experts soulignent que le simple geste de l'injection intra-articulaire peut expliquer une partie de ces effets secondaires.

Au total, le rapport performances/risques de SYNVISCO[®] est favorable, tout comme pour les autres acides hyaluroniques ayant apporté des arguments cliniques de leur efficacité et de leur tolérance.

⁵ Kahan A. et al. Revue de rhumatisme 2001 ; 68 (10-11) : 1087

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

La prise en charge médicale des patients atteints de gonarthrose repose sur :

- Traitements non médicamenteux : perte de poids, exercice physique, chaussures et semelles, orthèses et cannes...
- Traitements médicamenteux : traitements symptomatiques (antalgiques, AINS ou opioïdes faibles), traitement de fond (anti-arthrosiques d'action lente)
- Traitements locaux : injections intra-articulaires de corticoïdes, lavage articulaire, viscosupplémentation
- Traitements chirurgicaux conservateurs ou non

Les traitements sont en général associés.

L'American College of Rheumatology propose la viscosupplémentation pour les patients qui ne répondent pas aux traitements non pharmacologiques ou aux antalgiques.

Selon le groupe EULAR (European League Against Rheumatism), la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Comparaison avec les corticoïdes en injection intra-articulaire

Les circonstances de prescription des corticoïdes injectables sont différentes de celles d'un acide hyaluronique.

Les corticoïdes sont prescrits en cas d'épisodes aigus congestifs avec épanchement intra-articulaire. Cette situation ne correspond pas à des circonstances optimales pour réaliser un traitement par viscosupplémentation.

Comparaison avec des AINS administrés par voie orale

La viscosupplémentation et la prise d'AINS sont deux traitements symptomatiques de la gonarthrose.

Dans ce sens, ils représentent des alternatives respectives dans la prise en charge de la douleur du genou arthrosique. Cependant, la viscosupplémentation se situerait plutôt en troisième intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS et ne concerne pas les mêmes patients.

A l'heure actuelle, la place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique n'est pas complètement définie. Elle semble correspondre à un traitement de 3^{ème} intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS. Le choix du traitement est fonction, notamment, de l'âge du patient et des éventuelles pathologies associées. Chez un patient pour lequel la chirurgie et/ou le traitement médicamenteux n'est pas envisageable, la viscosupplémentation peut constituer une alternative.

4 Intérêt pour la santé publique

Les résultats de l'étude médico-économique (KAHAN 2001)⁵ ont montré que le traitement de la gonarthrose par SYNVISCO[®] était une stratégie efficiente car plus efficace que les traitements usuels (hors autres viscosuppléments) pour un coût total moyen par patient, estimé sur 9 mois, globalement équivalent.

Le traitement par SYNVISCO[®] dans la gonarthrose présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité, de la fréquence et du coût de cette pathologie.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu de SYNVISCO[®] est suffisant pour son renouvellement sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

III – Amélioration du service rendu

Trois nouvelles études sont présentées pour argumenter la différence d'efficacité de SYNVISC[®] par rapport aux solutions d'acide hyaluronique linéaire de plus faible poids moléculaire.

Rapport sur le comportement rhéologique du hyaluronate :

Objectif : Comparaison des propriétés rhéologiques de 5 solutions d'acide hyaluroniques : SYNVISC[®], HYALGAN[®], SUPARTZ[®], ARTHRUM[®], VISCORNEAL[®] et du liquide synovial sain

Propriétés étudiées :

- G' : module de conservation ; il définit le caractère élastique et domine dans le liquide synovial sain lors des contraintes mécaniques à fréquence rapide (marche et course)
- G'' : module de perte ; il définit le caractère visqueux et domine dans le liquide synovial sain lors des contraintes mécaniques à faible fréquence (repos ou marche lente)
- Fréquence de transition : fréquence oscillatoire à partir de laquelle la solution passe d'une prédominance visqueuse à une prédominance élastique

Dans le liquide synovial arthrosique, on observe une diminution des modules G' et G'' et une augmentation de la fréquence de transition.

1^{ère} phase SYNVISC[®], HYALGAN[®], SUPARTZ[®], ARTHRUM[®], avant dilution

Les produits HYALGAN[®] et SUPARTZ[®] ont des modules G' et G'' inférieurs à ceux du liquide synovial sain et une fréquence de transition élevée.

Les produits SYNVISC[®] et ARTHRUM[®] ont des modules G' et G'' et une fréquence de transition plus proches de ceux du liquide synovial sain.

2^{ème} phase : SYNVISC[®] et ARTHRUM[®] dilués dans du sérum physiologique

Les propriétés rhéologiques de ces deux solutions dépendent du degré de dilution. SYNVISC[®] conserve ses propriétés rhéologiques jusqu'à 3 dilutions contre 2 pour ARTHRUM[®].

3^{ème} phase : SYNVISC[®], ARTHRUM[®] et VISCORNEAL[®] dilués dans du liquide synovial arthrosique

Cette dilution a pour effet d'améliorer les propriétés rhéologiques des produits notamment leur élasticité et ceci d'autant plus que le hyaluronate considéré n'est pas réticulé.

Le demandeur conclut qu'il est difficile d'évaluer les conséquences cliniques que peuvent avoir ces résultats observés in vitro.

Les experts confirment que l'extrapolation de ces résultats à une différence d'efficacité clinique n'est pas possible.

Etude rétrospective comparative (SRIPADA 1999)⁶

Méthodologie : étude rétrospective comparative, de niveau de preuve 5²

Objectif : comparaison de l'efficacité et des effets indésirables de HYALGAN[®] (poids moléculaire : entre 500 000 et 730 000 Daltons) et de SYNVISC[®]

Nombre de patients analysés : 99 (sur 200 questionnaires envoyés, 100 retournés), 42 dans le groupe traité par HYALGAN[®] et 57 dans celui traité par SYNVISC[®]

Indication : gonarthrose

Protocole de traitement : cure de 3 injections à une semaine d'intervalle pour le groupe traité par SYNVISC[®] et cure de 5 injections à une semaine d'intervalle pour le groupe traité par HYALGAN[®]

⁶ Sripada P. et al. Arthritis and Rheumatism 1999 ; 42 (9) : S 296

Critères de jugement :

- efficacité : douleur au repos et à l'appui, mobilité (échelles de Likert) et nombre de nuits/semaine avec réveils nocturnes
- tolérance : événements indésirables

Résultats (en moyenne à 6 mois):

- efficacité : amélioration des scores moyens statistiquement significative après le traitement dans les deux groupes, soulagement de la douleur à l'appui ($p=0.017$) et réduction du nombre de nuits par semaine avec réveil nocturne ($p=0.0002$) statistiquement en faveur du groupe traité par SYNVIS[®]. Les résultats sur les autres critères sont en faveur du traitement par SYNVIS[®], sans que les différences soient significatives.
- tolérance : les taux d'effets indésirables étaient comparables dans les deux groupes, l'effet indésirable le plus fréquent étant la douleur après injection.

Les experts soulignent les limites méthodologiques de cette étude.

Etude randomisée (WOBIG 1999)⁷

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, de niveau de preuve 2²

Objectif : comparaison de l'efficacité et des effets indésirables de ARTZ[®] (poids moléculaire 750 000 daltons) et de SYNVIS[®]

Nombre de patients analysés : sur un total de 130 patients inclus, 32 patients (35 genoux) dans le groupe traité par ARTZ[®] et 38 (38 genoux) dans celui traité par SYNVIS[®] ont fait l'objet d'une analyse statistique

Indication : patients atteints de gonarthrose et résistants aux traitements antalgiques

Protocole de traitement : cure de 3 injections à une semaine d'intervalle

Critères de jugement :

- efficacité : échelle visuelle analogique (EVA) renseignée par le patient pour la douleur à l'appui, l'amélioration du mouvement et l'opinion sur le traitement et par le médecin pour la douleur à l'appui et l'amélioration due au traitement.
- sécurité : événements indésirables

Résultats :

- efficacité : amélioration statistiquement significative sur les paramètres d'efficacité dans le groupe traité par SYNVIS[®] ($p<0.05$)
- sécurité : deux patients du groupe traité par SYNVIS[®] ont présenté un effet indésirable local (gonflement et douleur au point d'injection) contre un patient (irritation du genou) dans le groupe traité par ARTZ[®]

Les experts soulignent que le nombre de patients analysés ne représente qu'une partie des patients inclus, ce qui rend les résultats discutables sur le plan de l'analyse statistique.

Par ailleurs, les avis de l'American College of Rheumatology et de l'European League Against Rheumatism, permettent de souligner qu'aucune différence d'efficacité clinique entre des solutions de différents poids moléculaires n'a pour l'instant été mise en évidence et qu'il existe d'autres facteurs comme la concentration ou l'interaction moléculaire qui sont susceptibles d'intervenir dans l'efficacité du produit.

En l'état actuel des connaissances et des études disponibles, il n'y a pas lieu de distinguer en termes d'efficacité les différentes solutions d'acide hyaluronique qui ont apporté des arguments cliniques de leur efficacité et de leur tolérance, et ce, quels que soient leur structure chimique, leur poids moléculaire ou leur concentration.

La Commission recommande l'inscription de SYNVIS[®] sous la ligne générique des solutions d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire déjà proposée.

⁷ Wobig M. et al. Clinical Therapeutics 1999 ; 21 (9) : 1549-1562

IV – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications

Patients atteints de gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Prise en charge dans la limite d'un traitement (composé de trois injections à une semaine d'intervalle) maximum par an et par genou.

Prescription et réalisation de ces injections réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.

Un conditionnement unitaire est préconisé.

Documents d'information :

Les conditions de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur la notice du produit.

■ Spécifications techniques minimales

SYNVISC[®], avec son poids moléculaire de 6 millions de daltons et sa dose par injection de 16 mg répond aux spécifications techniques minimales de la ligne générique des solutions d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire.

V – Population cible

L'estimation de la population cible de SYNVIS[®] est impossible à réaliser compte tenu, notamment, de l'indication du dispositif.

A titre indicatif, la Commission note que 1 430 000 diagnostics ont été établis en 2001 en cabinet de ville sans précision d'atteinte uni ou bilatérale, d'après les données de l'Enquête Permanente sur les Prescriptions Médicales de la société IMS Health et 56 000 diagnostics ont été établis à l'hôpital d'après le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D’EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	SYNVISC [®] , solution d’acide hyaluronique réticulé pour injections intra-aticulaires
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications : Cf ligne générique	
Conditions de prescription et d’utilisation : Cf ligne générique	
Spécifications techniques : Cf ligne générique	
ASR :	
Type d’inscription :	Ligne générique proposée par la CEPP le 19 décembre 2001 : "Solution d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire (minimum 0,5 million de Daltons) pour injection intra-articulaire. La prise en charge est assurée exclusivement : - pour les patients atteints de gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS, - dans la limite d'un traitement (composé de trois injections à une semaine d'intervalle) maximum par an et par genou, - après prescription et réalisation de l'injection intra-articulaire soit par un rhumatologue, soit par un chirurgien orthopédique, soit par un médecin de médecine physique et de réadaptation, - avec mention obligatoire des conditions de prise en charge sur la notice du produit - avec une dose minimale d'acide hyaluronique par injection supérieure à 15 mg."
Durée d’inscription :	
Conditions du renouvellement :	
Population cible :	Absence de données permettant de la déterminer